

Article Original

Profil Clinicobiologique et Traitement des Drépanocytaires Adultes au Centre Hospitalier Universitaire de Libreville

Clinicobiological features and management of adult sickle cell patients at Libreville University Teaching Hospital

Igala M^{1,2}, Ledaga Lentombo LE^{1,2}, Diop Lacombe S^{2,3}, Kouegnigan Rerambiah L^{2,4}, Helley Ondo GD¹, Iba Ba J¹, Boguikouma JB¹

1. Service de Médecine Interne, Centre Hospitalier Universitaire de Libreville
2. Département de Médecine Interne et spécialités médicales, Université des Sciences de la Santé
3. Institut de Cancérologie d'Akanda
4. Laboratoire d'hématologie et de biochimie, Centre Hospitalier Universitaire de Libreville ANAM, Bamako, Mali

Auteur correspondant :

IGALA Marielle

Adresse e-mail :

marielgalase@yahoo.fr

BP : 14485 Libreville -Gabon

Mots-clés : Drépanocytose - Suivi régulier – Clinique - Biologique

Keywords: Sickle cell disease - Regular follow-up – Clinical - Biological

RÉSUMÉ

Introduction. Le but du travail était de décrire le profil clinique et paraclinique de l'adulte drépanocytaire régulièrement suivi au Centre Hospitalier Universitaire de Libreville (CHUL). **Population et méthodes.** Il s'agissait d'une étude transversale rétrospective. La population d'étude était constituée de patients drépanocytaires homozygotes de 18 ans et plus, qui avaient effectué au moins trois consultations d'hématologie sur une année. **Résultats.** Au total 88 drépanocytaires répondaient aux critères d'inclusion sur les 233 vus en consultation. Leur âge moyen était de $30,4 \pm 7,8$ ans. La crise vaso-occlusive (CVO) était la principale complication aiguë et la lithiase vésiculaire (36,3%) la première complication chronique. L'hémoglobine moyenne était de 7,8 g /dl et pour 49,3% des patients elle se situait entre 7 et 9g/dl. Les leucocytes étaient augmentés dans 65,7%. L'échographie cardiaque retrouvait 6/35 cas d'hypertension artérielle pulmonaire et 8/35 d'hypertrophie ventriculaire gauche. L'intensité de la crise douloureuse motivait la consultation au service des urgences du CHUL dans 81,6% des cas dont plus de 62% déploraient un retard dans l'exécution de cette prise en charge bien qu'ils en aient été satisfaits dans 54,9% des cas. **Conclusion.** Les drépanocytaires adultes régulièrement suivis au CHUL l'ont souvent été dans l'enfance sans preuve écrite de leur profil à l'électrophorèse. Les crises vaso-occlusives sont la principale complication aiguë et la lithiase la première complication chronique. La prise en charge des urgences douloureuses est jugée satisfaisante.

ABSTRACT

Introduction. The aim of the study was to describe the clinical and paraclinical features of adult sickle cell patients regularly followed at the Centre Hospitalier Universitaire de Libreville (CHUL). **Population and Methods.** This was a transversal retrospective study carried out in a hematology consultation at CHUL from September 2016 to June 2019. The study population consisted of homozygous sickle cell patients aged 18 and over, who had carried out at least three medical consultations of hematology over one year. **Results** A total of 88 sickle cell patients met the inclusion criteria out of the 233 seen in consultation. Their mean age was 30.4 ± 7.8 years. Vasoocclusive crisis (VOC) was the main acute complication and cholelithiasis (36.3%) the most common chronic complication. The average hemoglobin was 7.8g/dl and for 49.3% of patients it was between 7 and 9g/dl. Leukocytes were increased in 65.7%. Cardiac ultrasound found 6/35 cases of pulmonary arterial hypertension and 8/35 of left ventricular hypertrophy. The intensity of the painful crisis motivated a consultation in the emergency department of the CHUL in 81.6% of cases, of which more than 62% complained of a delay in the execution of this care although they were satisfied with it in 54.9% of cases. **Conclusion** Sickle cell patients regularly monitored at CHUL were often monitored in childhood without written proof of their profile on electrophoresis. Vaso-occlusive crises are the main acute complication and cholelithiasis is the first chronic complication. The management of painful emergencies is usually considered satisfactory.

INTRODUCTION

La drépanocytose ou anémie à cellules falciformes, sickle cell disease (SCD), est la maladie génétique la plus répandue dans le monde. Selon les données de l'organisation mondiale de la santé, 7 % de la population mondiale est porteuse d'un gène anormal de globine et dans certaines régions, jusqu'à 1 % des nouveau-nés sont atteints d'une pathologie de l'hémoglobine. [1] Elle est fréquente en zone tropicale [2]. Au Gabon, environ 25% de la population serait porteuse du gène. [3] Au cours des

trois dernières décennies, la drépanocytose (SCD) a été caractérisée comme une maladie chronique plutôt qu'une maladie de l'enfance. Le système de santé gabonais a longtemps eu du mal à suivre cette nouvelle population adulte SCD, entraînant une érosion de la confiance entre les patients et les prestataires de soins. Ces dernières années des efforts ont été fait pour mieux répondre aux besoins drépanocytaires. L'espérance de vie des patients a augmentée grâce à la mise au point des traitements. La

mise en place depuis Septembre 2016 au Centre Hospitalier Universitaire (CHUL), d'une consultation d'hématologie dédiée à l'adulte drépanocytaire, a été l'occasion de mener cette étude, la 1ère réalisée dans notre pays, dont le but principal était d'établir un profil clinique et paraclinique de l'adulte drépanocytaire régulièrement suivi.

POPULATION ET MÉTHODES

Il s'agissait d'une étude rétrospective réalisée à partir de dossiers et de l'interrogatoire des patients suivis à la consultation d'hématologie du Centre Hospitalier Universitaire de Libreville (CHUL) de Septembre 2016 à Juin 2019. La population d'étude était constituée de patients drépanocytaires homozygotes de 18 ans et plus, de tous les genres qui avaient effectué au moins trois consultations d'hématologie. Une fiche de renseignements était adressée aux patients, suivi d'entretiens téléphoniques et un dépouillement des dossiers médicaux. Les informations recueillies concernaient les données socio-démographiques, l'histoire de la drépanocytose, les antécédents, les complications de la maladie, les examens biologiques et radiologiques et le traitement.

Paramètres biologiques et radiologiques

Les examens biologiques comprenaient l'hémogramme (taux d'hémoglobine, numération des leucocytes et formules leucocytaires), l'électrophorèse de l'hémoglobine, le bilan d'hémolyse (bilirubine totale et libre, lactico-déshydrogénase) et le bilan martial (ferritine, coefficient de saturation, capacité de fixation). Les échographies cardiaques et abdominales faisaient partie de l'imagerie.

Analyse des données

L'analyse des données a été faite avec le logiciel Epi-Info, version 7.2.3.1. Les variables qualitatives étaient exprimées en pourcentage, les variables quantitatives en moyenne et écart-type. Le test du Chi² ou le test de Fisher (selon les effectifs) a servi pour évaluer l'association entre les variables qualitatives (analyses univariées).

RÉSULTATS

Au total 88 dossiers de drépanocytaires répondaient aux critères d'inclusion sur les 233 vus en consultation durant la période d'étude. L'âge moyen était de $30,4 \pm 7,8$ ans avec des extrêmes de 18 et 53 ans. La tranche d'âge des 25-29 ans était la plus représentée et regroupait 27,3% des patients.

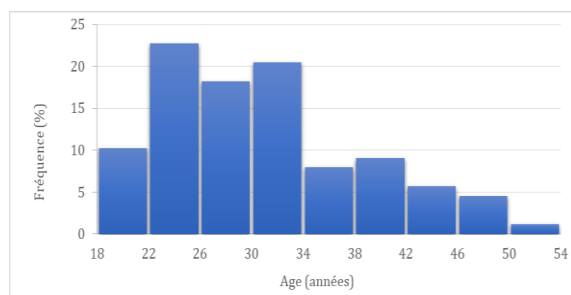


Figure 1. Répartition des patients selon la tranche d'âge

A l'interrogatoire, les patients rapportaient tous être homozygotes SS sans en détenir la preuve écrite. Un seul avait été diagnostiqué à partir d'un dépistage néonatal, les autres modes de révélation étaient basés sur des signes cliniques. L'apparition des symptômes se faisait avant l'âge de 5 ans pour la grande majorité qui situaient l'hémoglobine de base entre 7 et 9 g/dl. (Tableau I)

Tableau I. Répartition des patients selon l'histoire de la drépanocytose

	Effectif	Fréquence (%)
Type de drépanocytose		
SS	84	95,5
SC	2	2,3
Autre	2	2,3
Total	88	100,0
Mode de révélation		
Dépistage néonatal	1	1,1
Autres	87	98,9
Total	88	100,0
Age de révélation		
< 5 ans	72	81,8
≥ 5 ans	16	18,2
Total	88	100,0
HB	(moyenne : 7,8 [5,0 – 12,0] ± 1,4)	
< 7	12	13,6
7-9	65	73,9
> 9	11	12,5
Total	88	100,0

Le suivi régulier des patients durant l'enfance concernait 59 d'entre eux. Il était effectué par des pédiatres pour 50 drépanocytaires, souvent au-delà de 15 ans et particulièrement pour 8 patients qui ont été vus par les pédiatres après l'âge de 20 ans. (Tableau II).

Tableau II. caractéristiques de la prise en charge dans l'enfance

	Effectif	Fréquence (%)
Suivi régulier		
Oui	59	67,0
Non	29	33,0
Total	88	100,0
Suivi par		
Pédiatre	50	84,7
Généraliste	9	15,3
Total	59	100,0
Age limite de suivi (moyenne : 15,4±4,0 ans) [5-30]		
5-9	2	3,4
10-14	21	35,6
15-19	28	47,5
≥ 20	8	13,6
Total	59	100,0

A l'âge adulte, les patients étaient orientés à la consultation d'hématologie sur recommandation du pédiatre ou d'un autre médecin dans plus de 59,1% des cas. L'hospitalisation a constitué un mode de recrutement

dans 27,3% des cas et le reste (13,6%) incluait les 2 précédents types de recrutement.

Parmi les patients, 29 avaient des ascendants (3,4%), collatéraux (72,4%), ascendants et collatéraux (10,4%) et descendants (13,8%) également drépanocytaires homozygotes.

Complications et antécédents

La CVO était la principale complication aiguë. Elle se répétait selon un délai inférieur à un an dans 59,1% des cas. Elle avait nécessité au moins 1 à 2 hospitalisations dans l'année pour la majorité des patients (44,3% des cas). Les autres complications aiguës et chroniques étaient la lithiase vésiculaire (36,3%), les antécédents infectieux sévères (25,4%), l'ostéonécrose (20,5%), les troubles ophtalmologiques (15,9%) suivis du syndrome thoracique aigu et du priapisme à part égal (15,3%), et les ulcères de jambe (14,8%).

Le recours à la chirurgie a concerné 21 femmes et 8 hommes. Il s'agissait de césariennes (14 soit 66,7%) et de cholécystectomies (6 soit 28,6%) pour les femmes, de cholécystectomie (3 soit 37,5%) et d'herniorraphie (3 soit 37,5%) pour les hommes.

Sur les 58 femmes drépanocytaires 32 ont eu des grossesses (13 primigestes, 10 multigestes et grandes multigestes) soldés par 20 avortements au 1^{er} trimestre dont 13 étaient spontanées 7 provoqués alors que sur les 26 naissances enregistrées 23 enfants étaient vivants.

Données biologiques

L'électrophorèse de l'hémoglobine a été obtenue chez 41 patients. 34 patients (78,1%) avaient un taux d'HbA à 0%, 30 (76,9%) avaient une HbA2 supérieure à 3%. Le taux d'HbS était supérieur à 50% chez 39 patients soit 95,1%. Seuls 6 patients (14,6%) avaient une HbF de plus de 10% (Tableau III).

Tableau III. Répartition des patients selon les résultats de l'électrophorèse de l'hémoglobine

	Moy ± ET	[min - max]	N	(%)
HbA (%)	3,2±7,2	[0 - 24]		
0			34	78,1
<25%			7	21,9
Total			41	100,0
HbA2 (%)	3,6±1,0	[2 - 8,5]		
2-3			11	23,1
>3			30	76,9
Total			41	100,0
HbS (%)	85,9±13,0	[32 - 97,7]		
<50			2	4,9
>50			39	95,1
Total			41	100,0
HbF (%)	6,5±9,0	[0 - 52,8]		
<10			35	85,4
>10			6	14,6
Total			41	100,0

Les patients avaient une hémoglobine moyenne de 7,8g/dl et la majorité d'entre eux (49,3%) avait une hémoglobine de base entre 7 et 9g/dl ce qui était conforme aux données de l'interrogatoire. Selon la formule leucocytaire 65,7% avaient un nombre total de leucocytes au-delà de leur valeur normale alors qu'il n'en était rien

lorsque l'on comparait la répartition pour chaque groupe de globules blancs. (Tableau IV)

Tableau II. Répartition des patients selon l'hémogramme

	Moy ± ET	[min - max]	N	(%)
Hémoglobine (g/dl)	7,8±1,7	[4,5 - 13,6]		
<7			22	31,9
7-9			34	49,3
>9			13	18,8
Total			69	100,0
Globules blancs (10³/mm³)	12,6±5,4	[5,4 - 29,9]		
Normaux			23	34,3
Elevés			44	65,7
Totaux			67	100,0
Neutrophiles (10³/mm³)	6,7±3,7	[2,1 - 17,5]		
Normaux			47	70,1
Elevés			20	29,9
Totaux			67	100,0
Eosinophiles (10³/mm³)	0,5±0,6	[0,0 - 3,0]		
Normaux			45	73,8
Elevés			16	26,2
Totaux			61	100,0
Basophiles (10³/mm³)	0,1±0,1	[0,0 - 0,5]		
Normaux			43	71,7
Elevés			17	28,3
Totaux			60	100,0
Lymphocytes (10³/mm³)	4,4±2,1	[1,3 - 13,2]		
Normaux			36	53,7
Elevés			31	46,3
Totaux			67	100,0
Monocytes	1,1±0,7	[0,0 - 4,7]		
Bas			2	3,1
Normaux			34	53,1
Elevés			28	43,8
Totaux			64	100,0

Le fer sérique dosé chez 27 patients était normal chez 17 (63%) des patients, élevé pour 2 patients (7,4%) et bas pour 8 patients (29,6%). La ferritine n'a été dosée que chez 14 patients. Elle était élevée dans 9 cas (50%), normale pour 3 patients (42,9%) et basse dans 2 cas (7,1%). Il y avait autant de patients avec une capacité totale de fixation de la transferrine basse qu'élevée alors que 7 (29,2%) patients avaient un coefficient bas.

La bilirubine libre était élevée chez 32/41 (78%) patients, témoignant de l'origine hémolytique de l'anémie.

Données de l'imagerie

L'échographie cardiaque réalisée chez 35 patients retrouvait 6 cas d'hypertension artérielle pulmonaire et 8 d'hypertrophie ventriculaire gauche. Alors que l'échographie abdominale pratiquée chez 44 patients il y en avait autant avec et sans lithiase (22 patients) et 6 avec une splénomégalie.

Traitement

L'acide folique était consommé régulièrement par 71 patients (98,6%). Le paracétamol était utilisé en première

intention en cas de crises douloureuses par 37 patients soit 74% souvent en automédication (95,6%), huit (16%) patients l'associaient aux anti-inflammatoires et 5(10%) utilisaient uniquement des anti-inflammatoires. Le traitement de fond par l'hydroxycarbamide était pris régulièrement par huit patients. Seuls dix-huit patients avaient un statut vaccinal correct. La transfusion ponctuelle avait été faite chez 86,4% des patients. L'intensité de la crise douloureuse motivait une consultation au service des urgences du CHU dans 81,6% des cas dont plus de 62% déploraient un retard dans l'exécution de cette prise en charge bien qu'ils en aient été satisfaits dans 54,9% des cas (**Tableau V**)

Tableau V. Répartition des patients selon les caractéristiques de la prise en charge en cas de crise

	N	(%)
Autonomie/prise des traitements	87	98,9
Oubli occasionnel du traitement	60	68,2
Structure de prise en charge choisie en cas de crise		
En CHU	71	81,6
Clinique	16	18,4
Total	88	100,0
Prise en charge aux urgences en cas de crise		
Facilement	30	36,1
A Peu près facilement	1	1,2
Difficilement	52	62,7
Total	83	100,0
Perception de la prise en charge en milieu hospitalier		
Satisfaits	45	54,9
A Peu près satisfaits	8	9,8
Pas satisfaits	29	35,4
Total	82	100,0

DISCUSSION

Dans cette étude, l'ensemble des patients se disaient homozygotes SS, sans preuve ni connaissance d'autres formes de la maladie qui s'est dans la plus part des cas révélée par une complication dans l'enfance, avant l'âge de 5ans. Un cas de dépistage néonatal a été noté. Plusieurs études ont rapporté l'apparition des premiers signes cliniques entre 3 et 5 ans comme la nôtre et même avant 1 an. Tous ces travaux déplorent l'absence de diagnostic systématique de la maladie. [4, 5, 6]

Le suivi dans l'enfance jusqu'à l'âge de 15 ans n'a concerné que 67% des patients. L'étude de Luboya E. et al rapportait plutôt un manque de suivi de ces patients drépanocytaires dans l'enfance. [7] Les familles avaient pris l'habitude de n'amener les enfants à l'hôpital que lorsque la situation devenait grave, après avoir réuni des moyens financiers pouvant leur permettre d'assumer les premiers soins.

Des cas de drépanocytose homozygote chez les ascendants, les collatéraux et les descendants concernaient 29 patients soit 32,9 % de l'étude. Ce qui nécessite en urgence la mise en place d'une prévention efficace (conseil génétique). Pour Mbiya Mukinayi B. et al. [8] 44% des familles avaient plus d'un enfant drépanocyttaire.

Les crises vaso-occlusives étaient souvent responsables des hospitalisations, en moyenne de 1 à 2 par an, comme rapportées dans d'autres travaux. [9, 10].

La lithiase vésiculaire, première complication chronique de la maladie, était retrouvée chez 32 (36,3%) des patients comme dans les travaux de Kueviakoe MDI. Et al. [11]. Ce chiffre aurait pu être plus important si on y ajoutait les cholécystectomies pratiquées chez certains patients drépanocytaires. Elle constitue le principal antécédent chirurgical. Cette complication était suivie par les antécédents d'infection sévère, l'ostéonécrose, les complications ophtalmologiques, l'ulcère de jambe et le syndrome thoracique aigu.

Chez les drépanocytaires homozygotes de sexe féminin, 25 (43%) avaient pu mener à terme leurs grossesses et 13 (22,4%) ont eu des fausses couches dont 90% au premier trimestre. 56,9% de nos patientes étaient nullipares, alors que celles rapportées par Badiaga Y. [12] au Mali étaient paucipares. La stigmatisation, la difficulté à trouver un partenaire peuvent expliquer le faible taux de natalité.

Bilan paraclinique

Les patients avaient dans 49,3 % des cas une hémoglobine de base entre 7 et 9 g/dl à l'interrogatoire et le niveau d'instruction, favorisait cette connaissance. Résultats corroborés dans d'autres travaux [5, 13]. Le constat fait est que plus l'âge augmente, plus le taux moyen d'hémoglobine diminue justifiant le caractère chronique des complications.

L'hyperleucocytose a été observée chez 67,5% des patients pour une moyenne de globules blancs à 12600/mm³. Pour beaucoup d'auteurs, l'hyperleucocytose serait habituelle dans la drépanocytose homozygote [14]. En phase stationnaire et en dehors de toute infection, certains patients peuvent présenter de 25 000 à 35 000 GB/mm³ avec une moyenne de 12 000 ±3000/mm³. Nacoulma et al. [14] ont retrouvé une moyenne de 12530/mm³ dans leur population d'étude avec des extrêmes allant de 8600 à 27700 /mm³. A l'opposé du sujet sain, il existe chez les drépanocytaires homozygotes une expression accrue des molécules d'adhésion par les neutrophiles, les rendant plus sensibles aux stimuli inflammatoires. La séquestration des neutrophiles dans la microcirculation étant la première étape du recrutement des neutrophiles dans l'inflammation, elle participe aux crises vaso-occlusives.

La valeur moyenne de l'HbS était de 85,9% et celle de l'HbF de 6,5% dans notre série, non loin des taux rapportés par Doupa et al [15]. Dans la drépanocytose, les taux d'HbF et S s'échelonnent de l'ordre de 2 à 25%. L'HbF interrompt le processus de polymérisation, diminue la rigidité cellulaire et joue un rôle protecteur contre la survenue des crises vaso-occlusives. Seuls 6 soit 14,6% des patients de notre étude avaient un taux d'HbF supérieur à 10%. Aucun patient ne présentait de surcharge en fer souvent craint chez le drépanocyttaire et

Au plan de l'imagerie :

- l'échographie cardiaque réalisée chez 35 soit 39,7% des patients de notre étude a retrouvé 6 cas soit 17,6% d'HTAP et 8 soit 22,9% d'HVG. Une

étude réalisée en Guadeloupe observait une dilatation ventriculaire gauche chez 26 patients sur 82 et une hypertension artérielle pulmonaire a été retrouvée chez 43 patients. [16] Notre analyse est limitée par le nombre d'échographies mises à disposition dans nos dossiers. Cette complication grave de l'anémie chronique, ne semble pas fréquente dans notre série, car les facteurs favorisant son développement (asplénie, thromboses à répétition, surcharge en fer, maladie pulmonaire sous-jacente) n'ont pas été retrouvés et reste à confirmer par une étude de plus grande envergure.

- L'échographie abdominale réalisée chez 44 soit 50% de nos patients a permis de préciser le caractère non fonctionnel de la rate, non augmentée de volume, faisant craindre une susceptibilité aux infections. 22 soit 50% lithiases vésiculaires ont été retrouvées, taux supérieurs à une étude de Dakar qui retrouvait 11 lithiases parmi les complications. [10]

Traitement

L'acide folique était pris par 98,6% des patients avec ou sans prescription médicale. Des transfusions ont été réalisées chez 86,4% des sujets, pour limiter la profondeur de l'anémie, dans un contexte d'urgence. Ces résultats sont proches de ceux Gendrel et al. [17] qui retrouvaient 85% de patients transfusés dans une population pédiatrique.

L'automédication à l'aveugle au paracétamol retrouvée chez 95,6% des patients lors des crises vaso-occlusives prouve la méconnaissance des risques toxiques encourus et mérite d'être soulignée. Les effets secondaires des médicaments n'ont pas été évalués bien que l'efficacité du traitement symptomatique a souvent été démontrée. [5, 9, 13, 18]

La prise en charge hospitalière se faisait dans 81,6% des cas aux urgences du CHUL avec un retard dans l'exécution des soins rapporté par 62% des patients alors que 54,9% étaient globalement satisfaits de cette prise en charge, similaires à l'étude de Maxwell et al. [19]. Cette préférence pour les services des urgences vient du coût relativement bas des soins qui leurs sont proposés car tous disposent d'une assurance maladie. Elles constituent par ailleurs la voie la plus rapide d'admission en hospitalisation conventionnelle.

L'adhésion des patients à une prise en charge chirurgicale de la lithiase vésiculaire était obtenue après explications des nouvelles modalités thérapeutiques par voie endoscopique sans risque de cicatrice inesthétique.

La susceptibilité aux infections impose la prévention par la vaccination selon deux modalités : calendrier du programme élargi de vaccination (PEV : tuberculose, poliomyélite, diphtérie, tétanos, coqueluche, hépatite B, rougeole, fièvre jaune) et vaccins spécifiques (Haemophilus, pneumocoque, méningocoque) qui n'ont pas été retrouvés dans notre étude et de nombreuses autres à travers le continent. [13, 20]

Le traitement de fond par hydroxycarbamide était utilisé par très peu de patients bien que l'indication soit avérée pour un grand nombre d'entre eux. Le coût du médicament (non pris en charge par l'assurance maladie), l'effet bénéfique observé uniquement sur le long terme et les risques sur la procréation ont été des freins à l'adhésion.

CONCLUSION

Les drépanocytaires régulièrement suivis au CHUL l'ont souvent été dans l'enfance sans preuve écrite de leur profil à l'électrophorèse. Les crises vaso-occlusives constituent la principale complication aiguë et la lithiase la première complication chronique. La prise en charge des urgences douloureuses était jugée satisfaisante après une automédication par le paracétamol. L'adhésion au traitement de fond par hydroxycarbamide reste limitée par son coût, son effet bénéfique jugé tardif et le risque sur la procréation.

RÉFÉRENCES

1. **Modell B, Darlison M.** Epidémiologie mondiale des troubles de l'hémoglobine et indicateurs de service dérivés. Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé 2019 ; 1 : 1-2
2. **Galacteros F.** Bases physiopathologiques de la drépanocytose, prise en charge et actualités thérapeutiques. Bull Soc Pathol Exot 2001 ; 94 : 77-79
3. **Habibi A, Brun-Buisson C, Bachir D, Schaeffer A, Galactéros F, Godeau B.** Drépanocytose vue à l'âge adulte et réanimation. Réanimation 2002 ; 11 : 317-325
4. **Metegue N'nah N, Pournier R.** Géographie de l'Afrique/Le Gabon. 2019 ; 1. [en ligne]. <https://www.universalis.fr/encyclopedie/gabon/1-geographie>. Consulté le 06 Novembre 2020
5. **Raynal G, Bracq A, Tillou X, Limani K, Petit J.** Les complications rénales de la drépanocytose. Progrès En Urologie 2007 ; 17(4) : 794-795
6. **Adams RJ, Nichols T, McKie K, Milner P, Gammal TE.** Cerebral infarction in sickle cell anemia mechanism based on CT and MRI. Neurology 1988 ; 38 : 1012-7
7. **Ainouche N.** La Drépanocytose : de la physiopathologie à la thérapeutique. Thèse de Doctorat en Pharmacie, Faculté de Médecine et Pharmacie, Rabat 2011 : 96p
8. **Beral L.** Caractéristiques de la maculopathie drépanocytaire et rôle des paramètres hématologiques et hémostatiques. Thèse de Doctorat en biologie et santé, Université des Antilles, Antilles 2018 :243p
9. **Luzzatto L.** Sickle Cell Anaemia and Malaria. Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases 2012; 4 : 1
10. **Bardakdjian-Michau J.** Le dépistage néonatal de la drépanocytose en France, pédiatrie 2008 ; 11(1) : 5-8
11. **Simpore J, Pignatelli S, Barlati S, Musumecis S.** Biological and clinical presentations of patients with hemoglobinopathies attending an urban hospital in Ouagadougou: confirmation of the balance between HbS and HbC in Burkina Faso. Hemoglobin. 26 (2): 121-127.
12. **Chassery Lame C.** Risques liés à l'utilisation des corticoïdes par voie générale pour événement aigu en ville chez les patients drépanocytaires. Revue de cas en Guadeloupe. Thèse de Doctorat en Médecine, Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD, Antilles 2016 : 96p
13. **Daurès JP, Delande G.** L'évaluation médico-économique : objectifs, méthodologie, limites. Gastroenterol Clin Biol 2000;24:1029-1031

14. **Luboya E, Bukasa Tshilonda JC, Bothale Ekila M, Ntetani Aloni M.** Répercussions psychosociales de la drépanocytose sur les parents d'enfants vivant à Kinshasa, République Démocratique du Congo: une étude qualitative. *Pan Afr Med J.* 2014;19:5
15. **Dodo R, Zohoun A, Baglo T, Mehou J, Anani L.** Urgences drépanocytaires au Service des Maladies du Sang du Centre National Hospitalier Universitaire-Hubert Koutoukou Maga de Cotonou, Benin. *Pan Afr Med J.* 2018;30:192.
16. **Diop S, Mokono SO, Ndiaye M, Touré Fall AO, Thiam D, Diakhaté L.** La drépanocytose homozygote après l'âge de 20 ans : suivi d'une cohorte de 108 patients au CHU de Dakar. *La revue de médecine interne* 2003;24:711-715
17. **Kueviakoe MDI, Padaro E, Magnang H et al.** Complications Chroniques de la Drépanocytose dans une Population de 893 Patients Adultes Suivis au CHU Campus de Lomé. *European Scientific Journal* April 2019 ;15(12) : 1857 – 7881
18. **Doupa D, Djite M, Gueye PM, Seck M, Faye BF, Seck SM et al.** Profil biochimique et hématologique des patients drépanocytaires homozygotes en phase stationnaire au centre National de Transfusion Sanguine de Dakar. *Int. J. Biol. Chem. Sci* 2017;11(4):1706-1715.
19. **Ondze-Kafata LI, Sanouiller A, Hedreville M, Hedreville S, Larifla L.** Aspects écho-cardiographiques au cours de la drépanocytose en Guadeloupe. *Pan African Medical Journal* 2014 ; 18:45.
20. **Gendrel D, Nardou M, Gendrel C.** Le poids de la drépanocytose dans un service de pédiatrie africain ; In : F.Galactéros and S. Dormont, Editions, Drépanocytose et santé publique, Co-éd. Inserm/CIE, Paris 1990 ;153-154.